

13

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-104642

(43) 公開日 平成8年(1996)4月23日

| (51) Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|---------------------------|------------|--------|-----|--------|
| A 6 1 K 31/73 | ABE ABG | | | |
| 9/08 | G | | | |
| 47/12 | H | | | |

審査請求 未請求 請求項の数 3 書面 (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平6-275457

(22) 出願日 平成6年(1994)10月4日

(71) 出願人 000169880

高田製菓株式会社

東京都台東区烏越2丁目13番10号

(72) 発明者 土井 憲豪

埼玉県朝霞市根岸台7-25-11

(72) 発明者 幾田 尚人

埼玉県大宮市土呂町1-6-6 大宮土呂

駅前ハイツ507号

(72) 発明者 皆川 靖

千葉県鎌ヶ谷市中沢897-3

(74) 代理人 弁理士 川上 宜男

(54) 【発明の名称】 ヒアルロン酸ナトリウム注射液用安定化組成物

(57) 【要約】

【構成】 ヒアルロン酸ナトリウム溶液にクエン酸および/またはクエン酸塩が添加されてなるヒアルロン酸ナトリウム注射液用安定化組成物。

【効果】 ヒアルロン酸ナトリウム注射液の安定化に著しい効果を奏する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ヒアルロン酸ナトリウム溶液にクエン酸および／またはクエン酸塩が添加されてなるヒアルロン酸ナトリウム注射液用安定化組成物。

【請求項2】 上記クエン酸塩がクエン酸ナトリウムである請求項1記載のヒアルロン酸ナトリウム注射液用安定化組成物。

【請求項3】 上記クエン酸および／またはクエン酸塩の添加量がヒアルロン酸ナトリウム1重量部に対し、0.1～1重量部である請求項1または請求項2記載のヒアルロン酸ナトリウム注射液用安定化組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【技術分野】本発明は、人および動物の医療分野で使用されるヒアルロン酸ナトリウム注射液用安定化組成物に関する。

【0002】

【背景技術】1942年、Balazsは関節疾患治療薬としてヒアルロン酸を外傷性関節炎、変形性関節症、関節切開術後切開などのパンヌス形成の抑制、関節拘縮の進行防止などに使用することを提案した(Balazs, E. A. et al.: Thesis, University of Budapest, Faculty of medicine, 1942)。

【0003】その後の研究によりヒアルロン酸もしくはその塩はヒトの変性性関節症その他の関節疾患をはじめ、競争馬の外傷性関節炎などに試用され、最近、国内でも変形性関節症や肩関節周囲炎の治療薬として使用されるようになってきた。近年、鶏冠由来のヒアルロン酸ナトリウム注射液が、膝及び肩の関節炎の治療に用いられ、その効果が高く評価され、多くの患者の苦痛をやわらげ、生活の質を高めている。

【0004】ところで、ヒアルロン酸は、それ自体では不安定な物質であるため、そのナトリウム塩の形で製剤化して適用されているが、ヒアルロン酸ナトリウムさえも水溶液の状態においては安定性に欠けている。また、ヒアルロン酸は、分子量が大きくなるほど安定性が悪くなるという性質を有する。ヒアルロン酸ナトリウムの溶液は、pHによってその安定性が左右され、中性付近においては比較的安定なものであるが、中性に保つために使用する緩衝液の種類によって安定性に差があるため安

定性に優れた取扱い易い製剤の開発が強く要望されていた。

【0005】本発明者らは、このような状況のもとでヒアルロン酸ナトリウムの注射液の安定化につき鋭意研究を進めた結果、クエン酸またはクエン酸塩をヒアルロン酸ナトリウム溶液に添加することによってより安定性が増すことを見出した。本発明は、かかる知見にもとづいてなされたものである。

【0006】

【発明の開示】本発明は、ヒアルロン酸ナトリウム溶液にクエン酸および／またはクエン酸塩が添加されてなるヒアルロン酸ナトリウム注射液用安定化組成物を提供するものである。

【0007】以下、本発明を詳細に説明する。本発明は、ヒアルロン酸ナトリウム溶液に対し、クエン酸またはクエン酸塩をヒアルロン酸ナトリウム1重量部に対して、好ましくは0.1～2重量部の量で配合して添加することにより、ヒアルロン酸ナトリウム溶液の安定性を高めるものである。

【0008】本発明に用いられるヒアルロン酸ナトリウムは、その由来は限定されるものではなく、鶏冠由来および微生物由来のいずれも用いることができる。本発明において、ヒアルロン酸ナトリウムとしては、その分子量は特定されず、特に、不安定な物質である高分子量のヒアルロン酸ナトリウム(分子量190万以上)についても顕著な安定化が認められる。使用するクエン酸およびクエン酸塩は、人および動物に対して生理的に許容される物質であり、具体的には、クエン酸、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸カルシウム、クエン酸リチウム、クエン酸アンモニウム、クエン酸水素カリウム、クエン酸鉄、クエン酸銅などがあげられる。

【0009】以下に本発明の実施例を試験例、比較例と共に示し、本発明を更に具体的に説明する。なお、各実施例および比較例においては、分子量約100万および約200万の2種のヒアルロン酸ナトリウムを使用した。本発明の実施にあたっては、これら実施例の記載に限定されるものではない。

【0010】

【実施例】

40 実施例1

処方

| | |
|------------------------|--------|
| ヒアルロン酸ナトリウム (分子量約100万) | 10.0 g |
| 塩化ナトリウム | 3.0 g |
| リン酸水素ナトリウム | 3.6 g |
| 結晶リン酸二水素ナトリウム | 0.5 g |
| クエン酸 | 10.0 g |
| 水酸化ナトリウム | 6.0 g |
| 注射用水 | 適量 |
| 全 量 | 1000ml |

【0011】調製法

上記処方中のヒアルロン酸ナトリウムを除き他の処方成分すべてを900mlの注射用水に溶解させた。この溶液にヒアルロン酸ナトリウムを少量ずつ加えた後、注射用水で全量を1000mlとした。この処方液をバイアルに充填密封後、常法により滅菌した。調製した溶液 *

*は、比較例3、4、5および6以外は、ヒアルロン酸ナトリウムが比較的安定な領域とされるpH7から7.5の範囲となるように調整した。以下の、実施例および比較例においては、各実施例および比較例に記載の処方で実施例1記載の調製法に準じて調製した。

【0012】実施例2

処方

| | |
|------------------------|--------|
| ヒアルロン酸ナトリウム (分子量約100万) | 10.0 g |
| 塩化ナトリウム | 4.5 g |
| クエン酸 | 0.02 g |
| クエン酸ナトリウム | 14.7 g |
| 注射用水 | 適量 |
| 全 量 | 1000ml |

【0013】実施例3

処方

| | |
|------------------------|--------|
| ヒアルロン酸ナトリウム (分子量約100万) | 10.0 g |
| 塩化ナトリウム | 7.0 g |
| クエン酸ナトリウム | 6.0 g |
| 注射用水 | 適量 |
| 全 量 | 1000ml |

【0014】実施例4

処方

| | |
|------------------------|--------|
| ヒアルロン酸ナトリウム (分子量約100万) | 10.0 g |
| 塩化ナトリウム | 7.0 g |
| リン酸水素ナトリウム | 0.5 g |
| 結晶リン酸二水素ナトリウム | 0.1 g |
| クエン酸ナトリウム | 6.0 g |
| 注射用水 | 適量 |
| 全 量 | 1000ml |

【0015】実施例5

処方

| | |
|------------------------|--------|
| ヒアルロン酸ナトリウム (分子量約200万) | 10.0 g |
| 塩化ナトリウム | 3.0 g |
| リン酸水素ナトリウム | 3.6 g |
| 結晶リン酸二水素ナトリウム | 0.5 g |
| クエン酸 | 10.0 g |
| 水酸化ナトリウム | 6.0 g |
| 注射用水 | 適量 |
| 全 量 | 1000ml |

【0016】実施例6

処方

| | |
|------------------------|--------|
| ヒアルロン酸ナトリウム (分子量約200万) | 10.0 g |
| 塩化ナトリウム | 8.0 g |
| クエン酸 | 適量 |
| クエン酸ナトリウム | 2.0 g |
| 注射用水 | 適量 |
| 全 量 | 1000ml |

【0017】実施例7

処方

| | |
|------------------------|--------|
| ヒアルロン酸ナトリウム (分子量約200万) | 10.0 g |
| マンニトール | 20.0 g |
| クエン酸 | 適量 |
| クエン酸ナトリウム | 2.0 g |
| 注射用水 | 適量 |
| 全 量 | 1000ml |

【0018】実施例8

処方

| | |
|------------------------|--------|
| ヒアルロン酸ナトリウム (分子量約200万) | 10.0 g |
| 塩化ナトリウム | 8.0 g |
| 結晶リン酸二水素ナトリウム | 適量 |
| クエン酸ナトリウム | 2.0 g |
| 注射用水 | 適量 |
| 全 量 | 1000ml |

【0019】実施例9

処方

| | |
|------------------------|--------|
| ヒアルロン酸ナトリウム (分子量約100万) | 10.0 g |
| 塩化ナトリウム | 7.7 g |
| リン酸水素ナトリウム | 0.6 g |
| 結晶リン酸二水素ナトリウム | 0.1 g |
| クエン酸ナトリウム | 3.0 g |
| 注射用水 | 適量 |
| 全 量 | 1000ml |

【0020】

*比較例1

【比較例】

*

処方

| | |
|------------------------|--------|
| ヒアルロン酸ナトリウム (分子量約100万) | 10.0 g |
| 塩化ナトリウム | 8.5 g |
| リン酸水素ナトリウム | 0.6 g |
| 結晶リン酸二水素ナトリウム | 0.02 g |
| 注射用水 | 適量 |
| 全 量 | 1000ml |

【0021】比較例2

処方

| | |
|------------------------|--------|
| ヒアルロン酸ナトリウム (分子量約200万) | 10.0 g |
| 塩化ナトリウム | 8.5 g |
| リン酸水素ナトリウム | 0.6 g |
| 結晶リン酸二水素ナトリウム | 0.02 g |
| 注射用水 | 適量 |
| 全 量 | 1000ml |

【0022】比較例3

処方

| | |
|------------------------|--------|
| ヒアルロン酸ナトリウム (分子量約100万) | 10.0 g |
| 注射用水 | 適量 |
| 全 量 | 1000ml |

【0023】比較例4

処方

| | |
|------------------------|--------|
| ヒアルロン酸ナトリウム (分子量約100万) | 10.0 g |
| 塩化ナトリウム | 9.0 g |
| 注射用水 | 適量 |
| 全 量 | 1000ml |

【0024】比較例5

処方

| | |
|------------------------|--------|
| ヒアルロン酸ナトリウム (分子量約200万) | 10.0 g |
| 注射用水 | 適量 |

全 量

1000ml50 【0025】比較例6

処方

| | |
|------------------------|--------|
| ヒアルロン酸ナトリウム (分子量約200万) | 10.0g |
| 塩化ナトリウム | 9.0g |
| 注射用水 | 適量 |
| 全 量 | 1000ml |

【0026】試験方法

各実施例、比較例により得られた各製剤および市販品 (分子量約80万) をバイアルに密封後、60℃で保存 (遮光) し、2週間後および10日後の極限粘度を測定し、その測定結果からLaurentの式により平均分子量の変化率を求めた。また、実施例5、実施例9、比較例2により得られた各製剤および市販品については、さらに、40℃で保存し、1箇月後の平均分子量の変化率も測定した。その結果を表1および表2に示す。

【0027】

【表1】

表1 平均分子量の変化率 (その1)

| 分子量約100万 の検体 | 60℃ 2週間後 | 分子量約200万 の検体 | 60℃ 10日後 |
|-----------------|-------------|-----------------|-------------|
| 実施例 1 | 86% | 実施例 5 | 95% |
| 実施例 2 | 87% | 実施例 6 | 96% |
| 実施例 3 | 86% | 実施例 7 | 95% |
| 実施例 4 | 89% | 実施例 8 | 92% |
| 比較例 1 | 74% | 比較例 5 | 70% |
| 比較例 3 | 69% | 比較例 6 | 82% |
| 比較例 4 | 82% | | |
| 市販品 | 79% | | |

【0028】

【表2】

表2 平均分子量の変化率 (その2)

| 分子量約100万 の検体 | 40℃ 1箇月後 | 分子量約200万 の検体 | 40℃ 1箇月後 |
|-----------------|-------------|-----------------|-------------|
| 実施例 9 | 98% | 実施例 5 | 96% |
| 市販品 | 95% | 比較例 2 | 86% |

【0029】以上の実験結果に示されているとおり、本発明に係るヒアルロン酸ナトリウム注射液用安定化組成物は、クエン酸および／またはクエン酸の塩が添加されていることによって、その分子量が約100万および約200万のいずれについても著しく向上した安定性が認められた。したがって、本発明によりヒアルロン酸ナトリウム注射液の取扱い上、著しい利点をもたらし、人および動物用の医療用注射液に対し極めて有用なものである。